

PCT/JP 03/11402

10 / 526822  
08.09.03

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

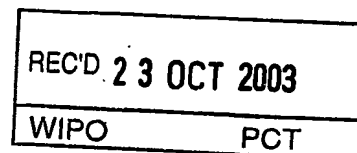
04 MAR 2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2002年 9月 9日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2002-263030  
[ST. 10/C]: [JP 2002-263030]



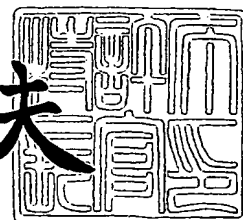
出 願 人  
Applicant(s): 参天製薬株式会社

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年10月 9日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 P020494

【提出日】 平成14年 9月 9日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 9/08

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 参天製  
薬株式会社内

【氏名】 浅田 博之

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 参天製  
薬株式会社内

【氏名】 木村 章男

【特許出願人】

【識別番号】 000177634

【氏名又は名称】 参天製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100060874

【弁理士】

【氏名又は名称】 岸本 瑛之助

【選任した代理人】

【識別番号】 100083149

【弁理士】

【氏名又は名称】 日比 紀彦

【選任した代理人】

【識別番号】 100079038

【弁理士】

【氏名又は名称】 渡邊 彰

【選任した代理人】

【識別番号】 100069338

【弁理士】

【氏名又は名称】 清末 康子

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 002820

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 ラタノプロストを有効成分とする澄明な点眼液

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 ラタノプロストを有効成分とし、防腐剤として式  $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$  (式中 R は炭素数 12 のアルキル基である) で表される塩化ベンザルコニウムを配合した澄明な点眼液。

【請求項 2】 ラタノプロストの濃度が 0.001～0.01% (W/V) で、炭素数 12 の塩化ベンザルコニウムの濃度が 0.003～0.01% (W/V) である請求項 1 記載の点眼液。

【請求項 3】 ラタノプロストを有効成分とし添加物として無機または有機塩類を配合した点眼液において、防腐剤として式  $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$  (式中 R は炭素数 12 のアルキル基である) で表される塩化ベンザルコニウムを配合することを特徴とする澄明な点眼液。

【請求項 4】 ラタノプロストの濃度が 0.001～0.01% (W/V) で、炭素数 12 の塩化ベンザルコニウムの濃度が 0.003～0.01% (W/V) である請求項 3 記載の点眼液。

【請求項 5】 無機または有機塩類が、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、リン酸塩、ホウ酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、炭酸塩である請求項 3 記載の点眼液。

【請求項 6】 ラタノプロストを有効成分とし、添加物として無機または有機塩類を配合した点眼液において式  $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$  (式中 R は炭素数 12 のアルキル基である) で表される塩化ベンザルコニウムを配合することにより白濁を防止する方法。

【請求項 7】 ラタノプロストの濃度が 0.001～0.01% (W/V) で、炭素数 12 の塩化ベンザルコニウムの濃度が 0.003～0.01% (W/V) である請求項 6 記載の白濁防止方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

**【発明の属する技術分野】**

本発明は、緑内障治療剤として有用なラタノプロスト点眼液に関するもので、防腐剤としてアルキル基の炭素数が12の塩化ベンザルコニウムを用いることにより、澄明性を保ち得る点眼液を提供するものである。

**【0002】****【従来の技術】**

ラタノプロストは、化学名イソプロピルー（Z）-7 [（1R, 2R, 3R, 5S）3, 5-ジヒドロキシ-2- [（3R）-3-ヒドロキシ-5-フェニルペンチル] シクロペンチル] -5-ヘプタノエートで表される、プロスタグランジン系の緑内障治療薬である。ラタノプロストは選択的FP受容体アゴニストであり、房水の流出を促進させることにより眼圧を下降させる（例えば、特許文献1参照）。ラタノプロストの投与経路は点眼投与であり、0.005%ラタノプロスト含有点眼液（商品名：キサラタン点眼液）が市販されている。

**【0003】****【特許文献1】**

特許第2721414号明細書。

**【0004】****【発明が解決しようとする課題】**

本発明は、ラタノプロスト点眼液のより優れた処方を提供することを目的とするものである。

**【0005】**

点眼液の防腐剤としては、効果等の観点から塩化ベンザルコニウム（以下BAKと略記する）が最も汎用されている。しかしBAKは優れた防腐力を有する反面、高い濃度で使用すると角膜障害を引き起こす可能性がある。従って、BAKを点眼液に配合する際には、なるべく濃度を低減させることが望ましい。

**【0006】**

ここでいうBAKとは、 $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$ で表される化学構造を有し、そのアルキル基（Rで示されている）が $C_8H_{17} \sim C_{18}H_{37}$ であるものの混合物を意味する。

## 【0007】

日・米・欧の薬局方には次のように定義されている。

## 【0008】

日本薬局方： $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$ で示され、Rは $C_8H_{17}$ ～ $C_{18}H_{37}$ で、主として $C_{12}H_{25}$ 及び $C_{14}H_{29}$ からなる。

## 【0009】

アメリカ薬局方： $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$ の塩化アルキルベンジルジメチルアンモニウムの混合物で、Rは $C_8H_{17}$ より長鎖の全てまたはいくつかのアルキル基の混合を表し、大部分は $C_{12}H_{25}$ 、 $C_{14}H_{29}$ および $C_{16}H_{33}$ で構成される。

## 【0010】

ヨーロッパ薬局方：塩化アルキルベンジルジメチルアンモニウムの混合物で、アルキル基は $C_8$ から $C_{18}$ の鎖長を有する。

## 【0011】

一方、点眼液には、通常等張性を保つために添加物（等張化剤）が配合されているが、その代表的なものは塩化ナトリウム等のアルカリ金属塩や塩化マグネシウム等のアルカリ土類金属塩の無機塩類である。

## 【0012】

さらに、点眼液においては、通常pHの変動を防ぐための添加物（緩衝剤）が配合されているが、その代表的なものは、リン酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム等の無機塩類や酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、炭酸ナトリウム等の有機塩類である。

## 【0013】

そこで、本発明者らは、これらの汎用添加物をラタノプロスト点眼液に用いて種々の検討をした。

## 【0014】

その結果、驚くべきことに、BAKを0.015%以上の濃度にするとう白濁は生じないが、0.01%以下の濃度にするとう白濁が生じることが判明した。これは、疎水性の高いラタノプロストとBAKが複合体を形成し、添加物である塩類

の塩析効果によってラタノプロスト-BAK複合体が析出するためと考えられるが、BAKの濃度を0.01%以下の濃度にしたとき初めて析出が起きることは驚くべき発見である。実際に市販されているラタノプロスト点眼液（商品名：キサタン点眼液）ではBAKが0.02%配合されているので、白濁という問題は生じない。しかし、前述のようにBAKは優れた防腐剤ではあるものの高い濃度で使用すると角膜障害を引き起こす可能性がある。従って、BAKを点眼液に配合する際には、なるべく濃度を低減させることが望ましい。

#### 【0015】

##### 【課題を解決するための手段】

そこで本発明者らは、BAKの濃度を低く抑えるための手段を鋭意研究した結果、BAKに替えて、化学構造式  $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$  において、アルキル基Rの炭素数が12であるBAK（以下、BAK-C<sub>12</sub>と略記する）を使用すれば、澄明性を保った点眼液が得られることを見出した。

#### 【0016】

##### 【発明の実施の形態】

本発明における点眼液の有効成分であるラタノプロストの濃度は0.001～0.01%（W/V）が好ましく、特に0.005%（W/V）が好ましい。

#### 【0017】

本発明でいうアルキル基の炭素数が12の塩化ベンザルコニウム（BAK-C<sub>12</sub>）とは、 $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$ で表される化学構造を有し、そのアルキル基（式中Rで示されている）がC<sub>12</sub>H<sub>25</sub>であるものを示す。

#### 【0018】

BAK-C<sub>12</sub>は市販のものを使用できる。

#### 【0019】

BAK-C<sub>12</sub>の濃度は、0.01%（W/V）以下が好ましい。しかしあまりBAK濃度を低下させると十分な防腐力が得られないので、より好ましい濃度範囲は0.003～0.01%（W/V）である。

#### 【0020】

添加物として配合される無機または有機塩類の例として以下のものを挙げることができる。

【0021】

等張化剤：塩化ナトリウム、塩化カリウム等のアルカリ金属塩、塩化カルシウム、塩化マグネシウム等のアルカリ土類金属塩。

【0022】

pH緩衝剤：リン酸ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム等のリン酸塩、ホウ酸ナトリウム、ホウ酸カリウム等のホウ酸塩、クエン酸ナトリウム、クエン酸二ナトリウム等のクエン酸塩、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等の酢酸塩、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の炭酸塩。

【0023】

好ましくは、等張化剤として塩化ナトリウムを0.8% (W/V)、pH緩衝剤としてリン酸二水素ナトリウムを0.2% (W/V) 配合する。

【0024】

本発明の主題は、満足する防腐効果を有しつつ、澄明性を保ち得るラタノプロスト点眼液を提供することにある、その防腐剤としてBAK-C12を用いるところにある。

【0025】

より詳しくは、添加物として汎用される無機または有機塩類を配合しても、澄明性を保ち得るラタノプロスト点眼液を提供することにある。

【0026】

さらに詳しくは、BAK-C12の濃度を0.01%以下に抑えても、満足する防腐効果を示し、かつ添加物として汎用される無機または有機塩類を配合しても澄明性を保ち得るラタノプロスト点眼液を提供することにある。

【0027】

本発明の点眼液の調製には、必要に応じてpH調整剤、可溶化剤、増粘剤等を加えることができる。pH調整剤としては、塩酸、クエン酸、リン酸、酢酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等を挙げることができる。可溶化剤としては、



ポリソルベート 80、ポリエキシエチレン硬化ヒマシ油 60、マクロゴール 4000 等が挙げられる。増粘剤としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルピロリドン等が挙げられる。

#### 【0028】

本発明点眼液の pH は 3～8、特に 4～7 とするのが好ましい。

#### 【0029】

本発明の点眼液は汎用されている方法によって調製することができる。

#### 【0030】

以下に本発明の実施例を示す。

#### 【0031】

##### 【実施例】

##### 実施例 1

結晶リン酸二水素ナトリウム 0.2 g、塩化ナトリウム 0.8 g、BAK-C120.01 g を精製水約 90 mL に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液で pH を 6.7 に調整し、精製水の追加で全量 100 mL とし、基剤を得た。ラタノプロスト 5 mg に基剤 100 mL を加え、約 80℃ の水浴中で加温しながら攪拌し、ラタノプロストを基剤に溶解させた。この溶液を室温に戻した後 pH が 6.7 であることを確認した。

#### 【0032】

##### 実施例 2

結晶リン酸二水素ナトリウム 0.2 g、塩化ナトリウム 0.8 g、BAK-C120.005 g を精製水約 90 mL に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液で pH を 6.7 に調整し、精製水の追加で全量 100 mL とし、基剤を得た。ラタノプロスト 5 mg に基剤 100 mL を加え、約 80℃ の水浴中で加温しながら攪拌し、ラタノプロストを基剤に溶解させた。この溶液を室温に戻した後 pH が 6.7 であることを確認した。

## 【0033】

## 実施例 3

ラタノプロスト点眼液にBAKまたはBAK-C<sub>12</sub>を配合したときの配合変化についての試験例を示す。

## 【0034】

## &lt;実験方法&gt;

1) 100 mL ガラスビーカー中に精製水約 90 mL を入れた。

## 【0035】

2) この精製水に結晶リン酸二水素ナトリウム 0.2 g と塩化ナトリウム 0.9 g を投入し溶解させ、1 N 水酸化ナトリウム水溶液を用いて pH を 6.7 に調整し、精製水の追加で全量を 100 mL とし、基剤を得た。

## 【0036】

3) ラタノプロスト 5 mg に基剤 100 mL を加え、全体を約 80 °C の水浴中で加温しながら攪拌し、ラタノプロストを基剤に溶解させた。この溶液を室温に戻した後 pH が 6.7 であることを確認した。

## 【0037】

4) この溶液に注射用水を加えて全量を 100 mL に調整した。

## 【0038】

5) このラタノプロスト溶液をガラス試験管に正確に 10 mL とり、1 % BAK (前記化学構造式中のアルキル基 R の炭素数が 12、14 および 16 であるものの混合物) または 1 % BAK-C<sub>12</sub> 溶液を 50、100、150 または 200  $\mu$ L 添加し、混和した (BAK-C<sub>12</sub> については 50 および 100  $\mu$ L)。BAK の最終濃度は、それぞれ 0.005、0.01、0.015、0.02 % となる。

## 【0039】

6) 各調製液の外観観察を行い、それぞれ 1 mL ずつを 25 mL メスフラスコに正確にサンプリングした。残りの液それぞれ 9 mL ずつを 0.22  $\mu$ m フィルターを用いてろ過した。

## 【0040】

7) ろ過前後の液について高速液体クロマトグラフによりラタノプロスト濃度を測定し、残存率を算出した。

#### 【0041】

##### <結果>

表1に結果を示す。ラタノプロストにBAKを0.02%または0.015%配合した場合は、外観は無色透明で残存率も96.8~99.4%であり配合変化は起こらなかった。しかし、0.01%または0.005%配合すると、白濁し、残存率も減少して配合変化が起こった。ところがBAKに替えてBAK-C<sub>12</sub>を配合した点眼液では、0.01%、0.005%ともに配合変化は起こらなかった。

#### 【0042】

【表1】

ラタノプロスト点眼液の配合変化(上段:外観、下段:残存率(%))

	0.02%	0.015%	0.01%	0.005%
BAK	無色透明 99.4	無色透明 96.8	白濁 67.3	白濁 83.5
BAK-C <sub>12</sub>	—	—	無色透明 97.3	無色透明 98.2

#### 【0043】

##### 実施例4

##### 保存効力試験

BAKの防腐剤としての効果を確認するため、実施例1の点眼液を用いて保存効力試験を行ったところ、その効果は保存効力試験に定められた基準を満足するものであった。

#### 【0044】

##### 【発明の効果】

BAK-C<sub>12</sub>を防腐剤として用いることにより、防腐剤の濃度を低くしても

澄明性を保ち得るラタノプロスト点眼液を提供することができる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 ラタノプロストを有効成分とする点眼液において、塩化ベンザルコニウムの濃度を低減させても配合変化が起こらないようにすること。

【解決手段】 アルキル基の炭素数が 1 2 である塩化ベンザルコニウムを配合することによって、塩化ベンザルコニウムの濃度を低減させても配合変化を防止できることを見出した。

【選択図】 なし

特願 2002-263030

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000177634]

1. 変更年月日

1990年 8月 6日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号

氏 名

参天製薬株式会社